

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 5 :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/11496
C09K 3/30, A61K 9/72		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. August 1991 (08.08.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00178

(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Januar 1991 (31.01.91)

(30) Prioritätsdaten:
P 40 03 270.1 3. Februar 1990 (03.02.90) DE

(71) Anmelder (nur für AU CA GB): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WEIL, Hans-Hermann [DE/DE]; Am Römer 2, D-6551 Gau-Bickelheim (DE). DAAB, Ottfried [DE/DE]; Schillerstraße 2a, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Anwalt: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH; A. Pa-
tente, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: NOVEL VEHICLE GASES AND THEIR USE IN MEDICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: NEUE TREIBGASE UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN

(57) Abstract

Besides 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropane, novel advantageous vehicle gases may contain one or more further vehicle gas components and may be used in medical preparations.

(57) Zusammenfassung

Neue vorteilhafte Treibgase enthalten neben 1,1,1,2,3,3-Heptafluorpropan gegebenenfalls eine oder mehrere weitere Treibgaskomponenten und können in Arzneimittelzubereitungen Verwendung finden.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue Treibgase und ihre Verwendung in
Arzneimittelzubereitungen

Die Erfindung betrifft neue Treibgase, in denen als typischer Bestandteil 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (TG 227) enthalten ist, die Verwendung dieser Treibgase in Arzneimittelzubereitungen, welche zur Erzeugung von Aerosolen geeignet sind, sowie diese Arzneimittelzubereitungen selbst.

Aerosole von pulverförmigen (mikronisierten) Arzneistoffen werden vielfach in der Therapie, z.B. in der Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen, eingesetzt. Soweit solche Aerosole nicht durch Zerstäuben des Arzneipulvers oder durch Versprühen von Lösungen erzeugt werden, benutzt man Suspensionen der Arzneistoffe in verflüssigten Treibgasen. Als solche dienen hauptsächlich Mischungen aus TG 11 (Trichlorfluormethan), TG 12 (Dichlordifluormethan) und TG 114 (1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan), ggf. unter Zusatz von niederen Alkanen, etwa Butan, Pentan oder auch von DME (Dimethylether). Mischungen solcher Art sind beispielsweise aus der deutschen Patentschrift 1178975 bekannt.

Wegen ihres negativen Einflusses auf die Erdatmosphäre (Zerstörung der Ozonschicht, Treibhauseffekt) ist der Einsatz der Chlorfluorkohlenwasserstoffe zu einem Problem geworden, so daß nach anderen Treibgasen bzw. Treibgasmischungen gesucht wird, von denen die genannten negativen Wirkungen nicht oder wenigstens in geringerem Maß ausgehen.

Die Suche stößt jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten, weil Treibgase, die therapeutisch eingesetzt werden sollen, zahlreiche Kriterien zu erfüllen haben, die nicht leicht in Einklang miteinander zu bringen sind, etwa hinsichtlich Toxizität, Stabilität, Dampfdruck, Dichte, Löseverhalten.

Wie nun gefunden wurde, ist TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan), gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren Treibgasen aus der Gruppe TG 11 (Trichlorfluormethan), TG 12 (Dichlordifluormethan), TG 114 (1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan), Propan, Butan, Pentan und DME (Dimethylether) für den Einsatz in therapeutisch anwendbaren Zubereitungen besonders geeignet.

Die neben TG 227 verwendbaren Komponenten werden zugesetzt, wenn die Eigenschaften des Treibgases modifiziert werden sollen, z.B. wenn eine andere Dichte des verflüssigten Treibgases, ein anderer Druck oder ein anderes Löseverhalten eingestellt werden soll. Arzneimittelzubereitungen auf der Basis des neuen Treibgases enthalten einen Wirkstoff in feinverteilter Form, meist als Suspension, ferner im allgemeinen oberflächenaktive Stoffe, etwa ein Phospholipid (wie Lecithin), einen Ester eines Polyalkohols (wie Sorbit) mit höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (z.B. Stearin-, Palmitin-, Ölsäure), beispielsweise Sorbitantrioleat, oder einen Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure. Der Hilfsstoff kann in der Mischung gelöst oder ungelöst vorliegen. Die mit dem neuen Treibgas hergestellten Suspensionen neigen z.T. zum Entmischen. Es hat sich jedoch gezeigt, daß solche entmischten Suspensionen durch Schütteln leicht wieder im Suspensionsmedium gleichmäßig verteilt werden können.

Die Mengenverhältnisse der einzelnen Mischungsbestandteile des Treibgases können in weiten Grenzen variiert werden. Der Anteil (jeweils in Gewichtsprozent) beträgt für TG 227 10 bis 100 %. Die Mischung kann darüber hinaus bis zu 50 % Propan und/oder Butan und/oder Pentan und/oder DME und/oder

TG 11, und/oder TG 12 und/oder TG 114 enthalten. Innerhalb der genannten Grenzen werden die Bestandteile so gewählt, daß sich insgesamt 100 % ergeben. Bevorzugt sind Treibgasmischungen, die 30 bis 100 % TG 227 enthalten.

Der Anteil des suspendierten Arzneistoffs an der fertigen Zubereitung beträgt zwischen 0,001 und 5 %, vorzugsweise 0,005 bis 3 %, insbesondere 0,01 bis 2 %. Die oberflächenaktiven Stoffe werden in Mengen von 0,01 bis 10 %, vorzugsweise 0,05 bis 5 %, insbesondere 0,1 bis 3 % zugegeben (hier wie bei den Arzneistoffen sind Gewichtsprozent der fertigen Zubereitung angegeben). Als Arzneistoffe in den neuen Zubereitungen können alle Substanzen dienen, die für die inhalative, ggf. auch für die intranasale Anwendung geeignet sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetika, Anticholinergika, Steroide, Antiallergika, PAF-Antagonisten sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Als Betamimetika:

Bambuterol
Bitolterol
Carbuterol
Clenbuterol
Fenoterol
Hexoprenalin
Ibuterol
Pirbuterol
Procaterol
Reprotoerol
Salbutamol

Salmeterol

Sulfonterol

Terbutalin

Tulobuterol

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Trospiumchlorid

Benzilsäure-N-β-fluorethylnortropinestermethobromid

Als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergiaka:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Als PAF-Antagonisten:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

Die Wirkstoffe können auch kombiniert werden, z.B.
 Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetica
 plus Antiallergika.

Beispiele für erfindungsgemäße Zubereitungen (Angabe in Gewichtsprozent):

1.)	0,10 % Oxitropiumbromid	2.)	0,3 % Fenoterol
	0,01 % Sojalecithin		0,1 % Sojalecithin
	4,0 % Pentan		10,0 % Pentan
	95,89 % TG 227		70,0 % TG 227
			19,6 % TG 12
3.)	0,1 % Ipratropiumbromid	4.)	0,3 % Fenoterol
	0,1 % Sojalecithin		0,1 % Sojalecithin
	20,0 % Propan		30,0 % TG 11
	20,0 % Butan		69,6 % TG 227
	49,8 % TG 11		
5.)	1,5 % Dinatrium cromoglicat	6.)	0,3 % Salbutamol
	0,1 % Tween 20		0,2 % Span 85
	98,4 % TG 227		20,0 % Pentan
			60,0 % TG 227
			19,5 % TG 12
7.)	0,15 % Fenoterol	8.)	0,1 % Ipratropiumbromid
	0,06 % Ipratropiumbromid		0,1 % Sojalecithin
	0,10 % Sojalecithin		15,3 % Propan
	40,00 % TG 11		30,5 % TG 11
	19,69 % Propan		54,0 % TG 227
	40,00 % TG 227		

Patentansprüche

1. Treibgase, gekennzeichnet durch einen Gehalt an TG 227, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren Treibgasen aus der Gruppe TG 11, TG 12, TG 114, Propan, Butan, Pentan, DME.
2. Treibgase nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens einen oberflächenaktiven Stoff enthalten.
3. Treibgase nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff in Phospholipid, ein Sorbitanester mit einer höheren gesättigten oder ungesättigten Fettsäure oder ein Polyethoxysorbitanester einer höheren, vorzugsweise ungesättigten Fettsäure ist.
4. Treibgase nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oberflächenaktive Stoff ein Lecithin, ein Polyoxyethylensorbitanoleat oder Sorbitantrioleat ist.
5. Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung von Pulveraerosolen auf der Basis von Treibgasen nach Anspruch 1,2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Steroid, ein Antiallergikum oder einen PAF-Antagonisten oder eine Kombination solcher Verbindungen enthalten.

6. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,
daß als Betamimetikum

Bambuterol
Bitolterol
Carbuterol
Clenbuterol
Fenoterol
Hexoprenalin
Ibuterol
Pirbuterol
Procaterol
Reprotoerol
Salbutamol
Salmeterol
Sulfonterol
Terbutalin
Tulobuterol
1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylamino-butyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol

als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid
Oxitropiumbromid
Trospiumchlorid
Benzilsäure-N-β-fluorethynortropinestermethobromid

als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

als Antiallergikum:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

als PAF-Antagonisten:

WEB 2086

WEB 2170

WEB 2347

verwendet wird.

7. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe einer der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und eines der in Anspruch 6 genannten Anticholinergika umfaßt.
8. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und Dinatriumcromoglicat umfaßt.
9. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe eines der in Anspruch 6 genannten Betamimetika und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten enthält.
10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch

9

gekennzeichnet, daß die Kombination der Wirkstoffe Dinatriumcromoglicat und einen der in Anspruch 6 genannten PAF-Antagonisten umfaßt.

11. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man nach üblichen Methoden mikronisierte Arzneimittelwirkstoffe gegebenenfalls unter Zusatz oberflächenaktiver Stoffe in einem verflüssigten Treibgas nach Anspruch 1,2, 3 oder 4 suspendiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00178

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.⁵ C 09 K 3/30, A 61 K 9/72

II. FIELDS SEARCHED

Classification System	Minimum Documentation Searched *	
		Classification Symbols
Int.Cl. ⁵	C 09 K, A 16 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. 13
P, X	EP, A, 0384371 (HOECHST) 29 August 1990, see page 2, lines 3-24; examples 1-4; claims 1-3	1-4
Y	EP, A, 0247608 (RICHARDSON-VICKS INC.) 2 December 1987, see page 3, lines 42-54; claims 1-4	1-4, 6
Y	WO, A, 8604233 (RICKER LAB.) 31 July 1986, see page 1, lines 10-27; page 4, lines 23-32; page 5, lines 1-22; claims	1-4, 6
A	World Patent Index, Derwent Publications Ltd. London (GB) & JP, A, 55131096 (DAIKIN KOGYO K.K.) 10 December 1980, see the whole article	1-4

* Special categories of cited documents: **

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search
26 March 1991 (26.03.91)

Date of Mailing of this International Search Report
27 May 1991 (27.05.91)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9100178

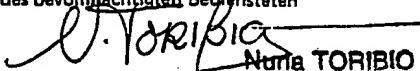
SA 44134

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 06/05/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0384371	29-08-90	DE-A-	3905726	30-08-90
EP-A- 0247608	02-12-87	US-A-	4778674	18-10-88
		AU-B-	589341	05-10-89
		AU-A-	7343387	03-12-87
		JP-A-	62288679	15-12-87
WO-A- 8604233	31-07-86	AU-B-	577663	29-09-88
		AU-A-	5306486	13-08-86
		CA-A-	1264297	09-01-90
		EP-A, B	0209547	28-01-87
		JP-T-	62501906	30-07-87
		US-A-	4814161	21-03-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00178

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.CI ⁵ C 09 K 3/30, A 61 K 9/72		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.CI. ⁵	C 09 K, A 16 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P,X	EP, A, 0384371 (HOECHST) 29. August 1990, siehe Seite 2, Zeilen 3-24; Beispiele 1-4; Ansprüche 1-3 --	1-4
Y	EP, A, 0247608 (RICHARDSON-VICKS INC.) 2. Dezember 1987, siehe Seite 3, Zeilen 42-54; Ansprüche 1-4 --	1-4,6
Y	WO, A, 8604233(RICKER LAB.) 31. Juli 1986, siehe Seite 1, Zeilen 10-27; Seite 4, Zeilen 23-32; Seite 5, Zeilen 1-22; Ansprüche --	1-4,6
A	World Patent Index, Derwent Publications Ltd. London (GB) & JP, A, 55131096 (DAIKIN KOGYO K.K.) 10. Dezember 1980, siehe den ganzen Artikel -----	1-4
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendetermin des internationalen Recherchenberichts	
26. März 1991	27. 05. 91	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 Nuria TORIBIO	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9100178

SA 44134

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 06/05/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0384371	29-08-90	DE-A-	3905726	30-08-90
EP-A- 0247608	02-12-87	US-A-	4778674	18-10-88
		AU-B-	589341	05-10-89
		AU-A-	7343387	03-12-87
		JP-A-	62288679	15-12-87
WO-A- 8604233	31-07-86	AU-B-	577663	29-09-88
		AU-A-	5306486	13-08-86
		CA-A-	1264297	09-01-90
		EP-A,B	0209547	28-01-87
		JP-T-	62501906	30-07-87
		US-A-	4814161	21-03-89

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.